

## 明 細 書

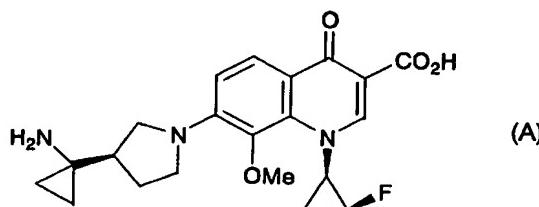
### 光学活性なキノロンカルボン酸誘導体の製造中間体およびその製造法 技術分野

[0001] 本発明は、優れた医薬、農薬、動物用薬等として期待されるキノロンカルボン酸系合成抗菌剤の母核中間体である6-H(6位水素置換を意味する)キノロンカルボン酸誘導体の製造法、および新規なその製造中間体に関する。

#### 背景技術

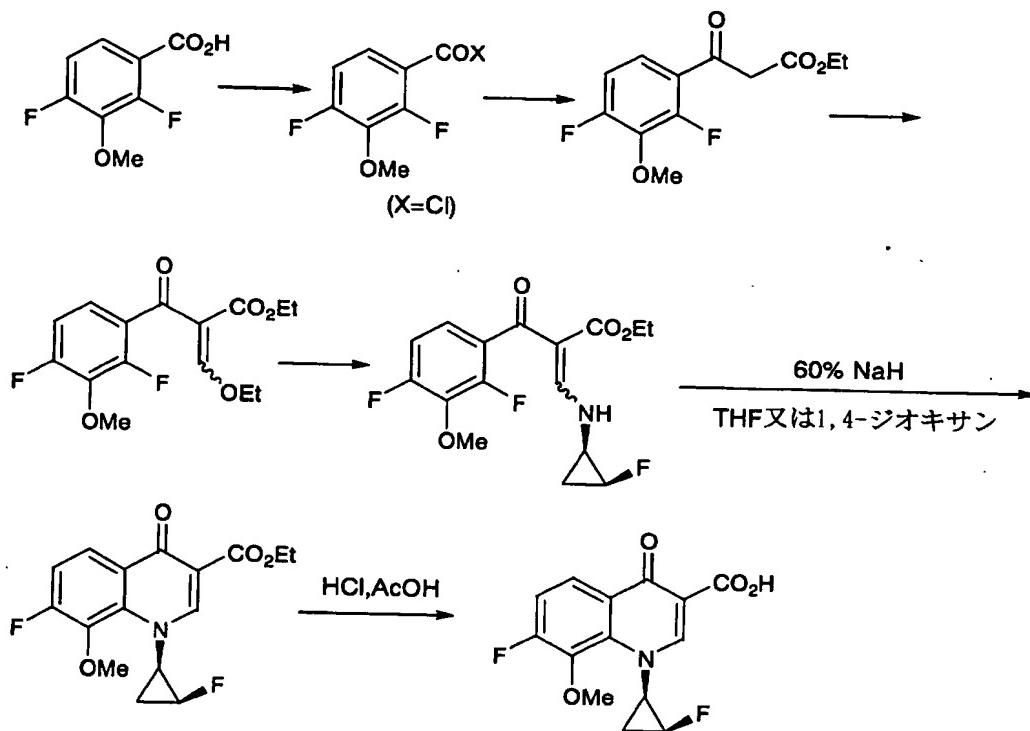
[0002] キノロンカルボン酸誘導体は合成抗菌剤として医療に汎用されているが、MRSAに代表される耐性菌が出現し、治療上の大変な障害になっている。下記式(A)：

[0003] [化1]



[0004] で表されるキノロンカルボン酸誘導体は、MRSAに対して優れた効果を示すばかりでなく、耐性グラム陽性菌にも抗菌活性を示し、各種耐性菌の問題を解決できる化合物である。そして、この化合物を得る母核中間体の製法としては、次の反応式で示される製法が知られている(例えば、特許文献1参照)。

[0005] [化2]



特許文献1:国際公開WO 02/040478号公報

## 発明の開示

## 発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、現在知られている製法は多工程を要し、かつ製造上多大な負担となる極低温(マイナス50°C)で有機リチウム試薬を用いる工程があり、工業的な大量合成法としては問題があった。

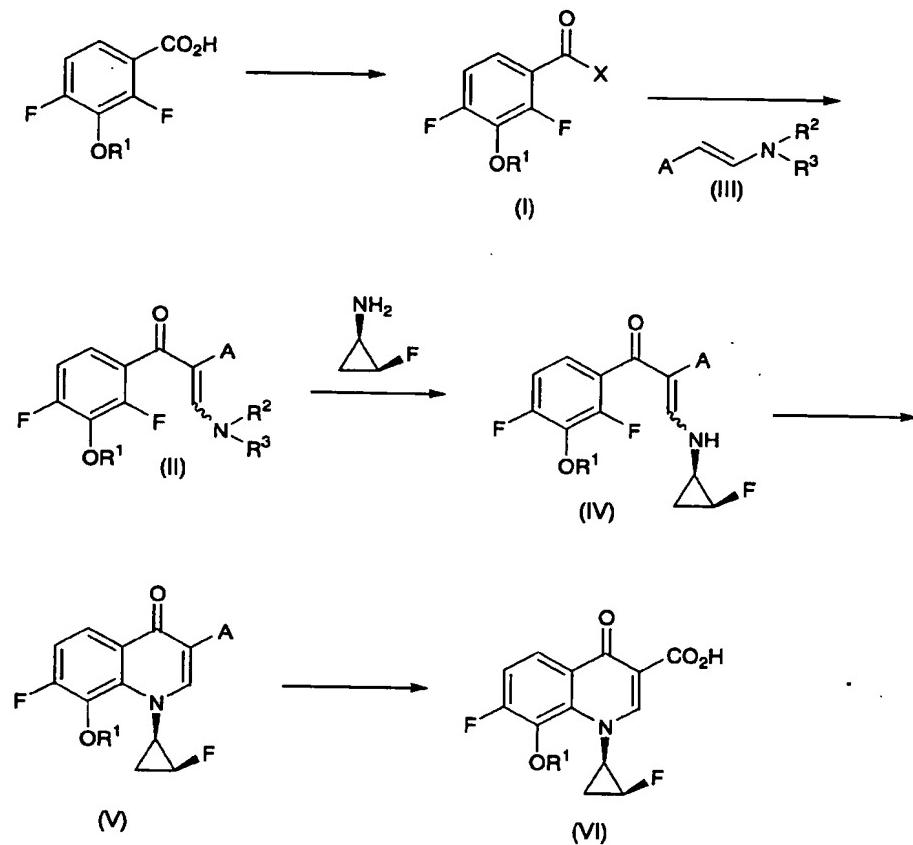
従って、本発明の目的は、抗菌剤の重要な母核中間体の工業的に有利な製造方法、およびその製造中間体を提供することにある。

## 課題を解決するための手段

[0007] 本発明者は種々検討した結果、例えば下記の反応工程に示すように、2,4-ジフルオロ-3-アルコキシ安息香酸を酸塩化物もしくは混合酸無水物に変換した後、N,N-ジアルキルアミノアクリル酸エチルを縮合させて得た3-ジアルキルアミノ-2-(2,4-ジフルオロ-3-アルコキシベンゾイル)アクリル酸誘導体を鍵中間体として、7-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミノ]-1,4-ジヒドロ-8-アルコ

キシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を5工程で工業的に有利に製造できることを見出し、本発明を完成させた。

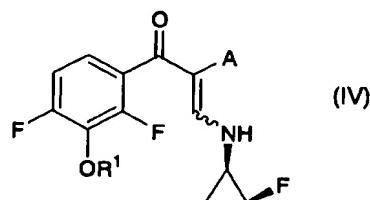
[0008] [化3]



[0009] (式中、Xはハロゲン原子又はアシリルオキシ基を示し、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一または異なる低級アルキル基を示し、Aはニトリル基又はアルコキカルボニル基を示す)。

[0010] 即ち、本発明によって、式(IV)：

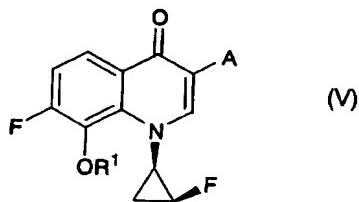
[0011] [化4]



[0012] (式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、Aはニトリル基またはアルコキカルボニル基を

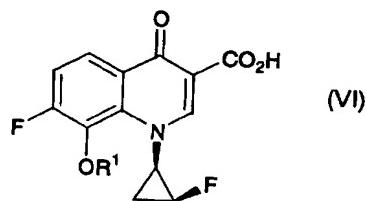
示す)で表される化合物を塩基で処理することにより、式(V)：

[0013] [化5]



[0014] (式中、R<sup>1</sup>及びAは前記の通りである)で表される化合物を得、これを加水分解することを特徴とする、式(VI)：

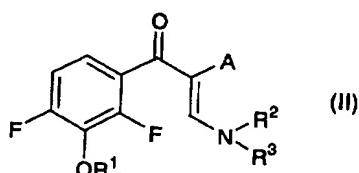
[0015] [化6]



[0016] (式中、R<sup>1</sup>は前記の通りである)で表される化合物の製造方法が提供される。

[0017] 前記式(IV)で表される化合物は、式(II)：

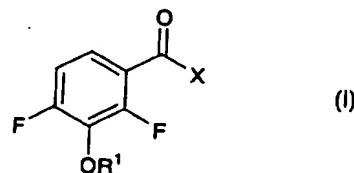
[0018] [化7]



[0019] (式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なる低級アルキル基を示し、R<sup>1</sup>及びAは前記の通りである)で表される化合物と(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミンとを反応させて製造することができる。

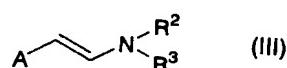
[0020] 前記式(II)で表される化合物は、式(I)：

[0021] [化8]



[0022] (式中、Xはハロゲン原子又はアシルオキシ基を示し、R<sup>1</sup>は前記の通りである)で表される化合物と、式(III)：

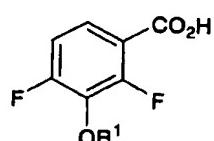
[0023] [化9]



[0024] (式中、A、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前記の通りである)で表わされる化合物とを反応させて製造することができる。

[0025] 前記式(I)で表される化合物は、下記式：

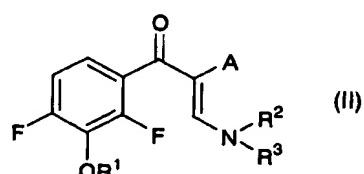
[0026] [化10]



[0027] (式中、R<sup>1</sup>は前記の通りである)で表される化合物をハロゲン化剤又は酸無水物と反応させて製造することができる。

[0028] 本発明はまた、前記式(VI)で表される、強力な抗菌活性を示す6-Hキノロンカルボン酸誘導体の母核中間体を合成するための有用な中間体である、式(II)：

[0029] [化11]

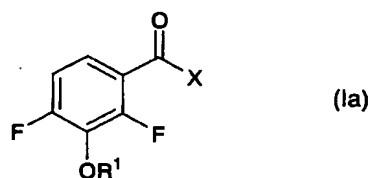


[0030] (式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、Aはニトリル基又はアルコキシカルボニル基を示し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なる低級アルキル基を示す)で表される化合物を

提供するものである。

[0031] 本発明はまた、前記式(VI)で表される、強力な抗菌活性を示す6-Hキノロンカルボン酸誘導体の母核中間体を合成するための有用な中間体である、式(Ia)：

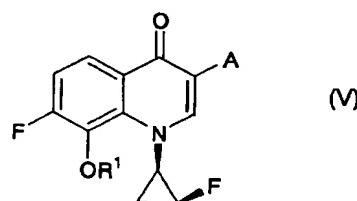
[0032] [化12]



[0033] (式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、Xはアシルオキシ基を示す)で表される化合物を提供するものである。

[0034] 本発明はまた、前記式(VI)で表される、強力な抗菌活性を示す6-Hキノロンカルボン酸誘導体の母核中間体を合成するための有用な中間体である、式(V)：

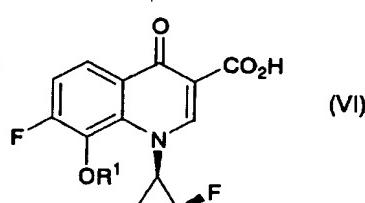
[0035] [化13]



[0036] (式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、Aはニトリル基又はアルコキシカルボニル基を示す)で表される化合物を提供するものである。

[0037] 更に本発明は、前記式(VI)で表される、強力な抗菌活性を示す6-Hキノロンカルボン酸誘導体の母核中間体を合成するための有用な中間体である、式(VI)：

[0038] [化14]



[0039] (式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示す)で表される化合物を提供するものである。

## 発明の効果

[0040] 本発明の製法は、工程の短縮のみならず低温反応や操作が困難な試薬が一切含まれておらず工業的に極めて有用な方法である。

### 発明の実施の形態

[0041] 式(I)、(II)及び(IV)～(VI)中のR<sup>1</sup>としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルのような炭素数1乃至3個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状の低級アルキル基が好ましい。R<sup>1</sup>として特に好ましいのはメチル基である。

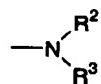
[0042] 式(II)及び(III)中のR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、のような炭素数1乃至4個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状の低級アルキル基が好ましい。R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>として更に好ましいのはメチル基又はエチル基、特にメチル基である。

[0043] 式(II)～(V)中のAは、ニトリル基、または例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような炭素数2乃至5個を有するアルコキシカルボニル基が好ましい。特に好ましいAは、メトキシカルボニル及びエトキシカルボニルである。

[0044] 式(I)中のXは、塩素若しくは臭素のようなハロゲン原子、またはアセトキシ、プロピオニルオキシ基等の炭素数2～6のアルカノイルオキシ基、トリフルオロアセトキシ基等の炭素数2～6のハロゲン化アルカノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、2-メチル-6-ニトロベンゾイルオキシ基等の置換又は非置換の炭素数7～11のアロイルオキシ基が好ましい。特に好ましくはハロゲン原子及び2-メチル-6-ニトロベンゾイルオキシ基である。

[0045] 式(II)の化合物は新規化合物である。式(II)における特に好適な化合物としては、R<sup>1</sup>がメチル基を示し、式:

[0046] [化15]



[0047] の基がジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基を示し、Aがニトリル基、メトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基を示す化合物を挙げることができる。

[0048] 式(I)において、Xがアシルオキシ基である化合物は新規化合物である。該アシルオキシ基は、炭素数が2ー6のアルカノイルオキシ基、炭素数が2ー6のハロゲン化アルカノイルオキシ基、又は置換又は非置換の炭素数7ー11のアロイルオキシ基が好ましい。

[0049] 置換安息香酸から、キノロンカルボン酸系抗菌剤の母核中間体である式(VI)の化合物を得るまでの反応工程を以下に詳述する。

[0050] 置換安息香酸→ 化合物(I)

式(I)の置換ベンゾイルハライド化合物(X=ハロゲン)を製造するには、置換安息香酸と塩化チオニルやオギザリルクロリドのようなハロゲン化剤とを、好ましくは約1:1の化学量論量(モル比)で反応させる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメキシエタン等のエーテル系化合物;ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族化合物;塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系化合物;酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル化合物;及びアセトニトリル等のニトリル化合物が使用できる。反応温度は0ー170°C、好ましくは室温ー110°Cの範囲である。反応は通常、室温付近ですみやかに進行する。反応時間は選択した溶媒や反応温度にも依るが、1ー15時間の範囲である。

[0051] 式(I)の置換ベンゾイル酸無水物を製造するには、置換安息香酸と無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、安息香酸無水物類などの酸無水物、好ましくは2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物とを、好ましくは約1:1の化学量論量(モル比)で反応させる。溶媒としては置換ベンゾイルハライド化合物の製造に用いる溶媒が使用できるが、好ましくは塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系化合物である。反応温度は-20°Cー100°C、好ましくは20°Cー80°Cの範囲である。反応時間は選択した溶媒や反応温度にも依るが、2ー10時間の範囲である。

[0052] 化合物(I)→ 化合物(II)

式(II)の化合物を製造するには、式(I)の化合物と式(III)の化合物とを約1:1の化学量論量(モル比)で反応させるのが好ましく、塩基を酸ハライド又は酸無水物(I)に対して0.8ー3.0当量、好ましくは1.0ー1.5当量用いるのがよい。使用できる塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルピペリジン、N,N-ジメチルアミノピリ

ジン等の3級アミンが挙げられるが、トリエチルアミンが好ましい。溶媒は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系化合物；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族化合物；塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系化合物；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル化合物；又はアセトニトリル等のニトリル化合物が使用できる。反応温度は0—170°C、好ましくは室温—110°Cの範囲で行われる。

[0053] 反応終了後、生成物を得る方法としては、反応後に析出する塩をろ過し、濃縮する。もしくは反応混合物を濃縮後、又は濃縮せずに水に加え、生成した塩を除いた後、非水溶性有機溶媒で抽出するという一般的方法が用いられる。抽出液から溶媒を除くことにより目的物は高い純度で得られるが、さらに精製する場合には、カラムクロマトグラフィーにより純品として単離できる。

[0054] 化合物(II)→ 化合物(IV)

化合物(IV)を得るには、化合物(II)とフルオロシクロプロピルアミン又はその塩、例えばトシリル酸塩を、好ましくはトリエチルアミンのような塩基の存在下で、好ましくは約1:1の化学量論量(モル比)で反応させる。本反応において使用できる溶媒は、反応を阻害しなければ特に制限はなく、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系化合物；ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族化合物；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族化合物；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等の塩素系化合物；又は酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル化合物である。反応温度は-20—100°C、好ましくは0—50°Cの範囲である。反応時間は反応温度によつても異なるが、数分—10時間、通常2時間以内である。

[0055] 化合物(IV)→ 化合物(V)

化合物(V)は化合物(IV)を塩基で処理して得ることができる。本反応において使用できる溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系化合物；又はN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、スルホラン、N-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒であるが、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。使用できる塩基としては、水素化ナトリウム、ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド、金属ナトリウム、炭酸ナトリウム

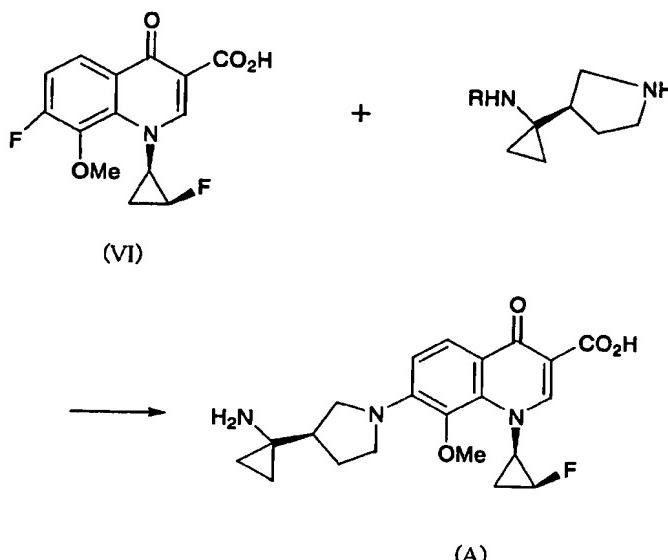
、炭酸カリウム又はフツ化カリウム等が挙げられるが、炭酸カリウムが好ましい。塩基は、化合物(IV)に対して1ー20当量、好ましくは1ー5当量用いるのがよい。反応温度は使用される塩基の種類によっても異なるが、室温ー300°C、好ましくは室温ー100°Cの範囲である。反応時間は反応温度によっても異なるが、1ー48時間、通常6ー24時間である。

[0056] 化合物(V)→ 化合物(VI)

化合物(VI)は、化合物(V)を加水分解して得られる。本反応においてはキノロン骨格が分解しなければ酸性条件、アルカリ条件のいずれの条件で加水分解を行ってもよい。酸性条件の加水分解で用いられる酸は、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸、ギ酸、酢酸等のカルボン酸が挙げられ、室温ー300°C、好ましくは室温ー100°Cの範囲で行なわれる。酸は、化合物(VI)に対して1ー50当量、好ましくは1ー10当量用いるのがよい。反応時間は反応温度によっても異なるが、1ー48時間、通常1ー24時間である。アルカリ条件の加水分解で用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基が挙げられ、室温ー300°C、好ましくは室温ー100°Cの範囲で行なわれる。塩基は、化合物(VI)に対して1ー50当量、好ましくは1ー10当量用いるのがよい。反応時間は反応温度によっても異なるが、1ー48時間、通常1ー24時間である。

[0057] このようにして得られた化合物(VI)に、アミノ基が保護された3-(R)-(1-アミノシクロプロピル)ピロリジンを反応させ、次いで当該アミノ基の保護基を脱離させれば、前記式(A)で表される抗菌剤として有用なキノロンカルボン酸誘導体が得られる(下記反応式参照)。ここで、アミノ基の保護基としては、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシリル基、アラルキル基、アルキル基、置換シリル基等が挙げられる。反応条件はWO02/40478に記載の条件で行えばよい。例えば、トリエチルアミンのような塩基の存在下に反応を行い、次いで塩酸等を用いて加水分解することにより、保護基を脱離すればよい。なお、この化合物(A)は酸付加塩又はその水和物として単離することもできる。

[0058] [化16]



### 実施例

[0059] 実施例および参考例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

実施例1:3-ジメチルアミノ-2-(2, 4-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイル)アクリル酸エチルの製造

2, 4-ジフルオロ-3-メトキシ安息香酸10. 0gにテトラヒドロフラン40mLを加えた。この溶液にN, N-ジメチルホルムアミド0. 4mLを添加後、室温攪拌下で塩化チオニル8mLを滴下した。滴下終了後、ジムロート冷却管を装着して2時間加熱還流した。反応液を放冷後、溶媒を減圧留去した。得られた酸塩化物をテトラヒドロフラン40mLに溶解し、トリエチルアミン12mlを加え攪拌した。30分後N, N-ジメチルアミノアクリル酸エチル8. 37gを滴下し、滴下終了後、2時間加熱還流した。反応終了後析出した固体分を吸引濾去し、ろ液を減圧濃縮して、暗褐色油状化合物として所望の標記化合物23. 3gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ0. 94(t, J=6. 8Hz, 3H), 3. 97(s, 3H), 3. 98(q, J=6. 8Hz, 2H), 6. 91(t, J=8. 8, Hz, 1H), 7. 20–7. 30(m, 1H), 7. 77(s, 1H).

[0060] 実施例2:(E, Z)-2-(2, 4-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイル)-3-[(1R, 2S)-フルオロシクロプロピルアミノ]アクリル酸エチルの製造3-ジメチルアミノ-2-(2, 4-ジ

フルオロー-3-メトキシベンゾイル)アクリル酸エチル22. 3gに酢酸エチル110mLを加えた。室温攪拌下、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミン・トシリ酸塩20. 4gを加えた後、トリエチルアミン1. 5gを滴下した。2時間後反応液に水30mLを加え、酢酸エチル25mLにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。硫酸ナトリウムをろ去後、ろ液を減圧濃縮して暗褐色油状物の標記化合物20. 5gを得た。

- [0061] 実施例3: 7-フルオロー-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミノ]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルの製造  
 (E, Z)-2-(2, 4-ジフルオロー-3-メトキシベンゾイル)-3-[(1R, 2S)-フルオロシクロプロピルアミノ]アクリル酸エチル20. 5gにN, N-ジメチルホルムアミド40mLを加えて室温下溶解した。粉末状の炭酸カリウム12. 5gを加え、添加終了後室温にて16. 5時間攪拌した。反応終了後反応液を氷冷し、水200mLをゆっくり滴下し、滴下終了析出結晶を吸引濾過した。粗結晶を水40mLでスラリー洗浄し、ろ過後、イソブロピルエーテル120mLでスラリー洗浄しろ過した。得られた黄褐色の粗結晶をシャーレに移し、風乾し、標記化合物12. 5gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 41 (t, J=7. 3Hz, 3H), 1. 52-1. 65 (m, 2H), 3. 78-3. 92 (m, 1H), 4. 04 (d, J=2. 0Hz, 3H), 4. 39 (q, J=7. 3Hz, 2H), 4. 86 (ddt, J=62. 4, 3. 5, 5. 4Hz, 1H), 7. 21 (dd, J=9. 1, 10. 4Hz, 1H), 8. 24 (dd, J=5. 9, 9. 1Hz, 1H), 8. 57 (d, J=1. 4Hz, 1H).

- [0062] 実施例4: 7-フルオロー-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミノ]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の製造

7-フルオロー-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミノ]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル32. 4gに室温下、2規定水酸化ナトリウム水溶液(180mL)を滴下し、50°Cにて0. 5時間攪拌した。原料消失を確認後、反応液を放冷後にトルエン160mLを滴下し、10分間攪拌した。分液し、水層を氷冷した3規定塩酸180mLに滴下した。析出した結晶を吸引濾過し、水160mLを加えて室温下スラリーを攪拌した。15分後に再度ろ過し、黄色粗結晶を得た。得られた粗結晶にアセトニトリル320mLを添加後、加熱還流して結晶を全溶させた。溶液を攪拌下内温0°Cまで冷却し、結晶を析出させた。析出した結晶を濾取し、標記化合

物を白黄色結晶(22.14g)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ1.55–1.73(m, 2H), 4.01(m, 1H), 4.10(d, J=2.0Hz, 3H), 4.80–4.84(md, J=62.7Hz, 1H), 4.96–5.00(md, J=62.7Hz, 1H), 7.35(dd, J=9.0, 10.3Hz, 1H), 8.27(dd, J=5.9, 9.0Hz, 1H), 8.85(s, 1H), 14.52(brs, 1H).

白黄色晶;分析

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>の計算値:C, 56.95; H, 3.76; N, 4.74; F, 12.87.

実測値:C, 56.80; H, 3.73; N, 4.76; F, 12.83.

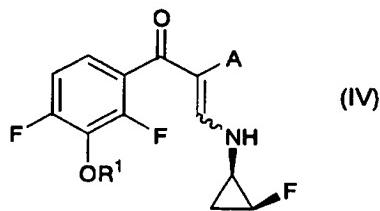
[0063] 実施例5:3-ジメチルアミノ-2-(2,4-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイル)アクリル酸エチルの製造(混合酸無水物法)

2,4-ジフルオロ-3-メトキシ安息香酸376mgにテトラヒドロフラン 40 mLを加えた。この溶液にトリエチルアミン0.75ml、N,N-ジメチルアミノピリジン20mg、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物689mgを添加後、室温攪拌下で攪拌した。2時間後、混合酸無水物をTLCにて確認後、N,N-ジメチルアミノアクリル酸エチル430mgを滴下し、滴下終了後、24時間攪拌した。反応終了後水を加え分液、酢酸エチルエステルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。硫酸ナトリウムをろ去後、ろ液を減圧濃縮して暗褐色油状物511mgを得た。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記の化合物を得た。

## 請求の範囲

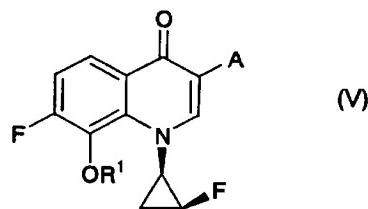
[1] 下記式(IV) :

[化1]



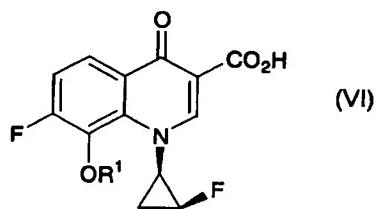
(式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、Aはニトリル基又はアルコキシカルボニル基を示す)で表される化合物を塩基で処理することにより、式(V) :

[化2]



(式中、R<sup>1</sup>及びAは前記の通りである)で表される化合物を得;これを加水分解することを特徴とする、式(VI) :

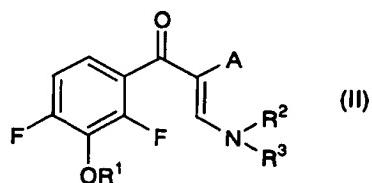
[化3]



(式中、R<sup>1</sup>は前記の通りである)で表される化合物の製造方法。

[2] 前記式(IV)で表される化合物が、式(II) :

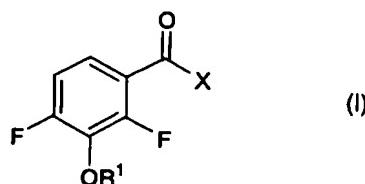
[化4]



(式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一または異なる低級アルキル基を示し、R<sup>1</sup>及びAは前記の通りである)で表される化合物と(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミンとを反応させて製造されるものである、請求項1記載の製造方法。

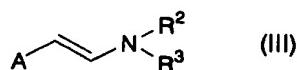
- [3] 前記式(II)で表される化合物が、式(I)：

[化5]



(式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、Xはハロゲン原子又はアシルオキシ基を示す)で表される化合物と、式(III)：

[化6]



(式中、A、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前記の通りである)で表わされる化合物とを反応させて製造されるものである、請求項2記載の製造方法。

- [4] 前記式(I)で表される化合物が、下記式：

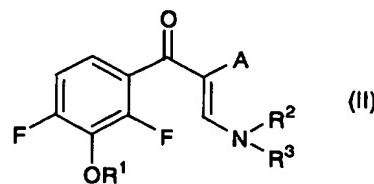
[化7]



(R<sup>1</sup>及びXは前記の通りである)で表される化合物をハロゲン化剤又は酸無水物と反応させて製造されるものである、請求項3記載の製造方法。

- [5] 式(II)：

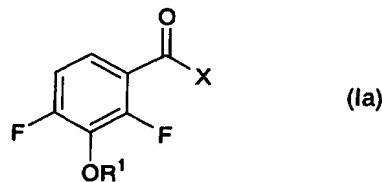
[化8]



(式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一または異なる低級アルキル基を示し、Aはニトリル基又はアルコキシカルボニル基を示す)で表される化合物。

[6] 式(Ia) :

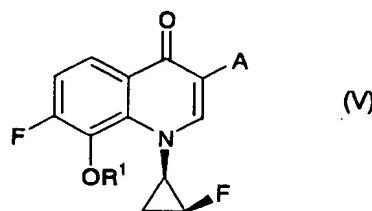
[化9]



(式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、Xはアシルオキシ基を示す)で表される化合物。

[7] 式(V) :

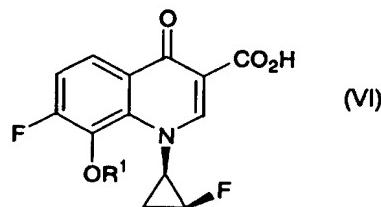
[化10]



(式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、Aはニトリル基又はアルコキシカルボニル基を示す)で表される化合物。

[8] 式(VI) :

[化11]



(式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示す)で表される化合物。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/007813

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> C07D215/56, A01N43/42, C07C51/60, 65/21, 221/00, 225/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D215/56, A01N43/42, C07C51/60, 65/21, 221/00, 225/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002-040478 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 May, 2002 (23.05.02), Full text; particularly, referential example 1 to 5 & EP 1336611 A1 & US 2004/063754 A1 & AU 2002024050 A	7,8 1-6
Y	JP 63-316757 A (Ube Industries, Ltd.), 26 December, 1988 (26.12.88), Full text; particularly, page 2, upper right column, line 11 to lower left column, line 6; page 3, upper left column, reaction scheme; examples 1 to 3; referential examples 1 to 3 & JP 07-084423 B	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
27 August, 2004 (27.08.04)

Date of mailing of the international search report  
14 September, 2004 (14.09.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007813

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 2001/072738 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.),            04 October, 2001 (04.10.01),            Reaction scheme and referential examples            1 to 4, the upper part of page 11            &amp; JP 2003-073275 A &amp; EP 1298131 A1            &amp; US 2003/187008 A1 &amp; AU 2001044671 A            &amp; BR 2001011248 A</p>	1-6
Y	<p>JP 2001-516756 A (THE PROCTER &amp; GAMBLE CO.),            02 October, 2001 (02.10.01),            Precursor example C; example G            &amp; WO 99/14214 A1 &amp; EP 1015445 A1            &amp; US 6329391 B1 &amp; AU 9482998 A</p>	1-6
P,X	<p>WO 2004/013103 A2 (THE PROCTER &amp; GAMBLE CO.),            12 February, 2004 (12.02.04),            Example 1, compound 3            &amp; US 2004/063952 A1</p>	5

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/JP2004/007813**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The special technical feature of claims 1 to 4 relates to a process for producing a compound of the general formula (VI) from a compound of the general formula (IV) through a compound of the general formula (V), and the special technical features of claims 8 and 7 relate respectively to compounds of the general formula (VI) which are products of the above process and compounds of the general formula (V) which are intermediates in the process, while the special technical features of claims 5 and 6 relate respectively to compounds of the general formula (II) and compounds of the general formula (I) which are not involved in the process.

(continued to extra sheet)

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/007813

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Such being the case, there is no technical relationship among a group of inventions of claims 1 to 4, 7, and 8, the invention of claim 5, and the invention of claim 6 involving one or more of the same or corresponding special technical features, and the inventions are not considered as being so linked as to form a single general inventive concept.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/007813

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D 215/56, A01N 43/42, C07C 51/60, 65/21, 221/00,  
225/14

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07D 215/56, A01N 43/42, C07C 51/60, 65/21, 221/00,  
225/14

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 2002/040478 A1 (第一製薬株式会社) 2002.05.23 全文、特に参考例1～5参照 &EP 1336611 A1 &US 2004/063754 A1 &AU 2002024050 A	7, 8 1-6
Y	JP 63-316757 A (宇部興産株式会社) 1988.12.26 全文、特に第2頁右上欄11行～左下欄6行、第3頁左上欄の反応 スキーム、実施例1～3及び参考例1～3参照 &JP 07-084423 B	1-6

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 08. 2004

国際調査報告の発送日

14. 9. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)  
榎本 佳子

4 P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C(続き)	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	WO 2001/072738 A1 (第一製薬株式会社) 2001.10.04 第11頁上部の反応スキーム及び参考例1~4参照 &JP 2003-073275 A &EP 1298131 A1 &US 2003/187008 A1 &AU 2001044671 A &BR 2001011248 A	1-6
Y	JP 2001-516756 A (ザ プロクター アンド ギャンブル カンパニー) 2001.10.02 前駆体実施例C及び実施例G参照 &WO 99/14214 A1 &EP 1015445 A1 &US 6329391 B1 &AU 9482998 A	1-6
PX	WO 2004/013103 A2 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 2004.02.12 実施例1の化合物3参照 &US 2004/063952 A1	5

**第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）**  
法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

**第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）**

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1～4の特別な技術的特徴は式(IV)の化合物から式(V)の化合物を経て式(VI)の化合物を製造する方法に関し、また、請求の範囲8及び7の特別な技術的特徴は、順に、上記製法における生成物である式(VI)の化合物及び製造中間体である式(V)の化合物に関するものである。一方、請求の範囲5及び6の特別な技術的特徴は、それぞれ、上記製法には含まれない式(II)の化合物及び式(I)の化合物に関するものである。

そうすると、請求の範囲1～4、7及び8と、請求の範囲5と、請求の範囲6とは、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、单一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

**追加調査手数料の異議の申立てに関する注意**

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。